

## Генерализованный остеопетроз: показания, эффективность и особенности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (собственный опыт)

А.Е. Буря<sup>1</sup>, К.И. Киргизов<sup>1,2</sup>, З.А. Кондрашова<sup>1</sup>, Е.А. Пристанскова<sup>1</sup>, С.В. Михайлова<sup>1,3</sup>, Е.В. Скоробогатова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «РДКБ» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117; <sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ

им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

**Контактные данные:** Александра Евгеньевна Буря [burya.a.e@gmail.com](mailto:burya.a.e@gmail.com)

Генерализованный остеопетроз (ГО) — это редкое наследственное заболевание, характеризующееся системным склерозированием костей скелета, нарушением костно-мозгового кровотока и, как следствие, развитием тяжелой анемии, очагов экстрамедуллярного кроветворения в различных паренхиматозных органах. Проблема ГО актуальна и для Российской Федерации. Радикальным методом терапии является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В статье приведен опыт лечения пациентов с ГО в отделении трансплантации костного мозга РДКБ.

В период с 2010 по 2017 г. алло-ТГСК выполнена 6 пациентам с аутосомно-рецессивной формой ГО. Медиана возраста — 5,5 года (1–11 лет). Алло-ТГСК выполнялась с использованием миелоаблативного режима кондиционирования с включением препаратов треосульфан, флударабин и мелфалан. Восстановление донорского лейкопоза было зафиксировано у 5 из 6 пациентов. У 1 больного, реципиента пуповинной крови, восстановления донорского лейкопоза не произошло. В раннем посттрансплантационном периоде тяжелых токсических осложнений зафиксировано не было. У 1 пациента была зафиксирована реакция «трансплантат против хозяина», кожная форма I степени. У 5 больных через 2–5 мес после ТГСК отмечалась гиперкальциемия, купированная введением бисфосфонатов. Один пациент с нейродегенеративной формой болезни умер в раннем посттрансплантационном периоде на фоне нарастания гидроцефально-гипертензионного синдрома (у него был зафиксирован донорский гемопоэз). У 4 пациентов с успешной алло-ТГСК длительность наблюдения составила от 5 до 42 мес (медиана — 26 мес). После ТГСК у больных отмечается полное восстановление гемопоэза, частичная коррекция деформации черепа, ускорение темпов роста длины тела.

Таким образом, алло-ТГСК является эффективным методом системного контроля заболевания. Поражение центральной нервной системы не корригируется алло-ТГСК, что требует как можно более ранней диагностики и начала радикальной терапии до наступления тяжелой инвалидизации.

**Ключевые слова:** остеопетроз, дети, диагностика, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, результаты

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-5-1-44-54

### Generalized osteopetrosis: indications, efficacy and peculiarities of hematopoietic stem cell transplantation (own experience)

A.E. Burya<sup>1</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1,2</sup>, Z.A. Kondrashova<sup>1</sup>, E.A. Pristanskova<sup>1</sup>, S.V. Mikhailova<sup>1,3</sup>, E.V. Skorobogatova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia;

<sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; <sup>3</sup>Medical Genetics Research Center; 1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Generalized osteopetrosis is a rare hereditary disease characterized by systemic sclerosis of the bones of the skeleton, disorder of bone marrow hematopoiesis and, as a consequence, development of severe anemia and appearance of extramedullary hematopoiesis foci in various parenchymal organs. The problem of osteopetrosis is also relevant for the Russian Federation. A radical approach is the allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT). The article presents the experience of treating patients with osteopetrosis in the department of bone marrow transplantation of the Russian Children Clinical Hospital (RCCH).

In the period from 2010 to 2017 allo-HSCT was performed in 6 patients with autosomal recessive form of osteopetrosis. The median age was 5.5 years (1–11 years). Allo-HSCT was performed using the myeloablative regimen of conditioning with treosulfan, fludarabine and melphalan. Reconstitution of donor leukopoiesis was recorded in 5 of 6 patients. In 1 patient, a recipient of umbilical cord blood, there was no reconstitution of donor leukopoiesis. In the early posttransplant period, severe toxic complications were not recorded. One patient had a graft-versus-host reaction, a cutaneous form, I degree. In 5 patients, hypercalcemia was observed in 2–5 months after HSCT, relieved by the admission of bisphosphonates. One patient with a neurodegenerative form of the disease died in the early posttransplant period during deterioration of a hydrocephalic-hypertensive syndrome (donor hematopoiesis was confirmed). In 4 patients with successful allo-HSCT, the follow-up period was from 5 to 42 months (median — 26 months). All patients have complete hematologic recovery, partial correction of the skull deformity, acceleration of growth rates of the body length.

*Thus, allo-HSCT is an effective method of systemic disease control. The defeat of the central nervous system is not corrected by allo-HSCT, which requires earlier diagnosis and the initiation of radical therapy before the onset of severe disability.*

**Key words:** osteopetrosis, children, diagnosis, transplantation of hematopoietic stem cells, results

## Введение

Генерализованный остеопетроз (ГО, болезнь Альберс-Шенберга, мраморная болезнь, врожденный злокачественный остеопетроз, генерализованный остеосклероз) – гетерогенная группа орфанных заболеваний, характеризующаяся повышением рентгенологически определяемой плотности костей, вызванной нарушением дифференцировки и функции остеокластов. Характерный рентгенологический признак поражения скелета – плотные, похожие на мрамор кости. Впервые ГО был описан в 1904 г. немецким рентгенологом Альберс-Шенбергом, который на рентгенограмме 26-летнего больного с часто возникающими переломами костей после незначительных травм обнаружил необычную плотность и бесструктурность костей скелета, создававшие впечатление, что скелет состоит не из костей, а из белого мрамора. В последующем наблюдение за этим больным было продолжено доктором Рейхе, который кроме описанных выше симптомов зафиксировал у пациента наличие тяжелой анемии и некроза челюсти [1].

ГО распространен повсеместно. Суммарная частота ГО в популяции составляет 1:100 000 живых новорожденных. Одним из основных механизмов патогенеза ГО является нарушение равновесия между формированием кости, осуществляемой остеобластами и костной резорбцией, выполняемой остеокластами. Клиническая картина ГО характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, что значительно затрудняет диагностику на ранних этапах болезни. Для клинической картины ГО характерна классическая триада симптомов:

- рентгенологическая картина костного скелета (кости, похожие на мрамор, склерозированные);
- тяжелая нормохромная гипопластическая анемия;
- выраженная гепатоспленомегалия [1].

Для данного заболевания характерен различный тип наследования как по аутосомно-доминантному, Х-сцепленному рецессивному, так и по аутосомно-рецессивному типу. В последнем случае заболевание протекает наиболее тяжело, что обусловлено наличием гомозиготного состояния по мутантному аллелю. Всем пациентам с ГО показано назначение симптоматической терапии, направленной на коррекцию выявляемых расстройств [2, 3].

Одним из возможных и эффективных методов терапии ГО рассматривается проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

(алло-ТГСК) как от родственного, так и неродственного донора. Впервые успешная алло-ТГСК от родственного донора пациенту со злокачественной младенческой формой ГО была выполнена в 1980 г. [4]. В 1994 г. E.J.A. Gerritsen et al. доложили о результатах алло-ТГСК, проведенных 69 пациентам с различными формами ГО [5]. У 4 больных, получивших немиелоаблативное кондиционирование перед алло-ТГСК, была зарегистрирована лишь кратковременная положительная динамика, в то время как у остальных 65 пациентов отмечался длительный положительный ответ. Общая выживаемость при алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора составила 79 %, а от неродственного донора – 13 %. У 2 из 15 пациентов с нарушениями зрения было отмечено улучшение после успешной алло-ТГСК. Таким образом, к настоящему моменту ТГСК может быть рассмотрена как один из эффективных методов терапии этого редкого заболевания. Исход проведенной процедуры зависит от времени ее проведения.

## Этиология, патогенез, клиническая картина генерализованного остеопетроза

В зависимости от возраста манифестации и степени выраженности клинических симптомов различают 3 основные формы ГО: аутосомно-доминантную (OMIM:166600; 607634); летальную аутосомно-рецессивную (OMIM:259700); умереннотяжелую аутосомно-рецессивную (OMIM:259710) [1–3].

Аутосомно-рецессивная форма наиболее неблагоприятная и встречается в общей популяции с частотой 1:250 000 новорожденных [6]. В некоторых географических регионах и у представителей отдельных этнических групп частота случаев заболевания выше средней в популяции. В частности, в России отмечено значительное число заболевших в Республике Чувашия, где аутосомно-рецессивным вариантом болеет 1 из 3879 новорожденных [7]. Аутосомно-доминантный вариант выявляется с частотой 1 на 20 000 живых новорожденных [8].

Клинически аутосомно-рецессивный вариант проявляется в раннем возрасте, обычно через 3–5 мес после рождения. Характерными признаками являются грубые деформации костей скелета и черепа, сдавление структур головного мозга, нарастание костномозговой недостаточности.

Существуют формы с Х-сцепленным (OLEDAID) и аутосомно-рецессивным типом наследования (LAD-III), протекающие с иммунодефицитом. Мутация

в гене карбоангидразы II (СА-II) приводит к развитию почечного тубулярного ацидоза, который обусловлен нарушением реабсорбции  $\text{HCO}_3^-$  в проксимальных канальцах почек [9]. У некоторых пациентов течение заболевания осложняется гипокальциемией с критическим снижением уровня кальция, что приводит к судорогам. При всех вариантах аутосомно-рецессивного ГО часто развиваются жизнеугрожающие осложнения — патологические переломы, панцитопения с экстрамедуллярным гемопоэзом и кровотечениями. Обычно продолжительность жизни таких больных составляет от 2 до 6 лет [1–3].

Частота встречаемости различных генетических вариантов аутосомно-рецессивного остеопетроза представлена на рис. 1.

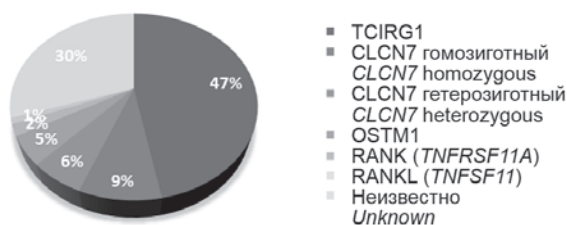


Рис. 1. Частота встречаемости мутаций генов при аутосомно-рецессивном остеопетрозе [8]

Fig. 1. Frequency of occurrence of gene mutations in autosomal recessive osteopetrosis [8]

При «поздних» аутосомно-доминантных формах заболевание в 40 % случаев длительно протекает бессимптомно, редко сопровождается тяжелой костно-мозговой недостаточностью и иногда диагностируется случайно при рентгенографии. Несмотря на стертость клинических манифестаций, заболевание может значительно ухудшать качество жизни. Таких пациентов беспокоят рецидивирующие оссалгии, сколиоз, снижение зрения и слуха.

Описаны 2 типа доминантной формы ГО, основанных на клинических и радиологических различиях. Тип 1 характеризуется мутацией в гене *LRP5* и протекает наиболее благоприятно: характеризуется легким диффузным или локальным остеосклерозом, что обусловлено преобладанием остеогенеза над остеорезорбцией. Этот фенотип не характеризуется увеличением частоты переломов. Рентгенологически определяется характерное утолщение костей. Изредка происходит утолщение костей с сужением естественных отверстий и каналов черепа, компрессией черепно-мозговых нервов. Тип 2 (болезнь Шенберга) характеризуется гетерогенными проявлениями от асимптоматических до тяжелых форм. У 75 % пациентов диагностируются атравматические переломы длинных трубчатых костей, остеомиелиты нижней челюсти. Сдавнение черепных нервов проявляется

парезами лицевого нерва, снижением слуха и зрения в 5 % случаев. Ранняя смертность у пациентов с ГО 2-го типа редка, однако качество жизни может быть очень плохим [3].

В табл. 1 приведены классификация и клинические проявления описанных генетических типов остеопетроза.

Ранее считалось, что патогенетически ГО является результатом функциональной дисфункции остеокластов [11, 12]. В последующие годы для изучения влияния обнаруживаемых при остеопетрозе мутаций были использованы мышинные модели, изучение которых показало, что большинство форм остеопетроза являются результатом нарушения пролиферации и дифференцировки остеокластов, а не нарушением функции зрелых клеток. Обнаружено, что часть возможных мутаций, полученных в мышинных моделях, не наблюдается у пациентов и, по-видимому, они связаны с летальностью эмбриона [9, 11, 12].

В процессе формирования кости происходит 2 основных процесса: синтез и резорбция костного матрикса. Обеспечивают эти процессы 2 основных вида клеток: остеобласты и остеокласты [13]. Остеобласты — это клетки мезенхимального происхождения, формируют костный матрикс из коллагена I типа. Резорбция кости осуществляется остеокластами, которые происходят из клеток-предшественников макрофагов костного мозга. Клетки-предшественники остеокластов из кровеносного русла переходят в костную ткань, где происходит их агрегация в месте резорбции кости и дальнейшая дифференцировка до зрелых крупных многоядерных клеток — зрелых остеокластов. Процесс дифференцировки происходит под влиянием макрофагального колониестимулирующего фактора M-CSF.

В группе аутосомно-рецессивного варианта остеопетроза выделен так называемый osteoclast-roof остеопетроз с низким количеством остеокластов в костном мозге. При данной форме заболевания пролиферации остеокластов не происходит. Описано 2 вида мутаций в этом случае: в гене, кодирующем ростовой фактор остеокластов RANK, и рецепторе-активаторе нуклеарного фактора каппа В (RANKL)-лиганд (*TNFSF11*) [1, 9, 14].

Подходы к терапии ГО различаются для разных форм заболевания и групп пациентов (табл. 2). При аутосомно-доминантном варианте, как правило, проводится поддерживающая терапия, включающая витамин D и препараты кальция. В редких случаях требуется выполнение оперативного лечения в целях предотвращения сдавления краниальных нервов и предупреждения потери зрения и слуха. При аутосомно-рецессивных формах со злокачественным и промежуточным течением единственным радикальным методом лечения заболевания является алло-ТГСК.

Таблица 1. Клинические проявления остеопетроза [2, 10]

Вариант остеопетроза	Возраст начала заболевания	Ген	Повреждение осевого скелета	Гематологические проявления	Центральная нервная система (ЦНС) (сдавление черепных нервов)	Специфические признаки	
Аутосомно-рецессивный (со злокачественным течением)	1 год	<i>TCIRG1</i>	Повышение плотности костной ткани Диффузный и локальный склероз костей Патологические переломы Низкорослость	Панцитопения Экстрамедуллярный гемопоэз Гиперспленизм	Нисходящая атрофия зрительного нерва (одно- или двусторонняя), реже атрофия слухового и лицевого нервов	Гипокальциемия	
		<i>CLCN7</i>					Обычно нейродегенеративный процесс в ЦНС – задержка умственного развития, эпилепсия
		<i>OSTM1</i>					
		<i>RANKL</i>		Повреждение костного мозга наблюдается редко или оно незначительное		Почечный тубулярный ацидоз. Задержка умственного развития	
		<i>RANK</i>					
		<i>CA-II</i>					
		<i>Kindin-3</i>					
Х-сцепленный		<i>CaLDAG-GEFI</i>				Иммунодефицит	
		<i>IKBKG (NEMO)</i>					
Аутосомно-рецессивный с промежуточным течением	1–10 лет	<i>CLCN7</i>		Анемия Экстрамедуллярный гемопоэз Гиперспленизм	Нисходящая атрофия зрительного нерва (одно- или двусторонняя), реже атрофия слухового и лицевого нервов		
		<i>PLEKHM1</i>					
Аутосомно-доминантный (тип 2)	10–40 лет	<i>CLCN7</i>	Артриты, остеомиелит, сколиоз, локальный остеопетроз	Крайне редко	Крайне редко	Плохое качество жизни: боли в костях, спонтанные переломы	
		<i>PLEKHM</i>					

В результате терапии обеспечивается длительная выживаемость пациентов, коррекция гематологических и частично костных проявлений болезни. При нейродегенеративных формах проведение алло-ТГСК не дает терапевтического эффекта.

Существуют 2 варианта развития поражения ЦНС. В аутосомно-рецессивных случаях экспрессии *CLCN7* доказано, что неврологический дефицит является не вторичным признаком ГО, а обусловлен низким уровнем экспрессии *CLCN7* в ЦНС [9, 15]. При наличии *OSTM1*-аутосомной гомозиготной мутации заболевание протекает с тяжелым поражением ЦНС по типу цероидного липофусциноза. В клинической практике выраженная нейродегенерация может встретиться при любой аутосомно-рецессивной мутации. В наблюдениях часто описывается сужение большого затылочного отверстия и, как следствие, церебральная нейропатия и сдавление головного мозга. У таких пациентов развиваются гидроцефалия с вентрикулярной дилатацией и обструкция венозных синусов. Важной особенностью является то, что в раннем посттрансплантационном периоде

у больных очень высок риск развития летального исхода, обусловленного отеком мозга. Пластическая оперативная коррекция в данном случае зачастую невозможна [16]. Описаны случаи, когда происходит неврологическая дегенерация и компрессия структур мозга через 6 мес после успешно проведенной алло-ТГСК [16, 17].

Выделены генотипы, при которых алло-ТГСК может быть показана только с учетом отсутствия клинических признаков нейродегенеративной формы: *ATP6i (TCIRG1)*, *CICN7* и *TNFRSF11A*. Не показана ТГСК при следующих генотипах: *OSTM1*, *TNSF11*, *PLEKHM1*. При некоторых генотипах вопрос о ТГСК остается неясным: *CAII*, *KINDLIN-3*, *NEMO*. В 25 % случаев мутации остаются неизвестными. Предложен алгоритм молекулярной диагностики аутосомно-рецессивного варианта ГО (рис. 2) [6].

Для сохранения ментального статуса, функции черепных нервов и предупреждения инфекционных осложнений рекомендуется проводить алло-ТГСК как можно раньше после постановки диагноза, а в семьях-носителях ГО при доказанном диагнозе

Table 1. Clinical manifestations of osteopetrosis [2, 10]

Type of osteopetrosis	The age of onset of the disease	Gene	Injury of the axial skeleton	Hematologic manifestations	Central nervous system (CNS) (compression of the cranial nerves)	Specific features
Autosomal recessive (malignant type)	1 year	<i>TCIRG1</i>	Increased bone density Local and diffuse sclerosis of bones Pathological fracture Stunting	Pancytopenia Extramedullary haematopoiesis Hypersplenism	Descending atrophy of the optic nerve (uni- or bilateral), in rare cases atrophy of the auditory and facial nerves	Hypocalcemia
		<i>CLCN7</i>				Usually a neurodegenerative process in the CNS – mental retardation, epilepsy
		<i>OSTM1</i>				
		<i>RANKL</i>				
		<i>RANK</i>				
		<i>CA-II</i>				Renal tubular acidosis. Mental retardation
		<i>Kindin-3</i>				
X-linked		<i>CaLDAG-GEFI</i>				Immunodeficiency
		<i>IKBKG (NEMO)</i>				
Autosomal recessive (intermediate type)	1–10 years	<i>CLCN7</i>		Anemia Extramedullary haematopoiesis Hypersplenism	Descending atrophy of the optic nerve (uni- or bilateral), in rare cases atrophy of the auditory and facial nerves	
		<i>PLEKHM 1</i>				
Autosomal dominant (type 2)	10–40 years	<i>CLCN7</i>	Arthritis, osteomyelitis, scoliosis, local osteopetrosis	Extremely rare	Extremely rare	Poor quality of life: bone pain, spontaneous fractures

сразу же после рождения. Вариантом донора может быть родственник, неродственный и гаплоидентичный с использованием Т-клеточной деплеции *in vitro* или циклофосамида [18]. Наиболее предпочтительным является костный мозг, наименее – стволовые клетки пуповинной крови.

По опубликованным данным, 5-летняя бессобытийная выживаемость пациентов с ГО при алло-ТГСК от HLA-совместимого родственного донора составляет 73 %, от неродственного – 40 %, от гаплоидентичного – 24 %. При алло-ТГСК с использованием неродственной пуповинной крови 6-летняя бессобытийная выживаемость составляет 46 % [19].

Во всех исследовательских протоколах используется миелоаблативный режим кондиционирования с использованием бусульфана, тиотепы, флударабина [8]. При применении в кондиционировании флударабина общая выживаемость пациентов достигает 95 % [20]. Использование циклофосамида в настоящее время ограничено. В целях иммуносупрессии в кондиционирование

введены алемтузумаб и антитимоцитарный глобулин (АТГ) [19].

Трансплантат-ассоциированная токсичность в большинстве случаев обусловлена инфекционными осложнениями, отторжением/неприживлением трансплантата, развитием легочной гипертензии, веноокклюзионной болезнью, гиперкальциемией, неврологическими осложнениями (прогрессирование нейродегенеративного процесса и др.) [21]. При гиперкальциемии используют бисфосфонаты, форсированный диурез и диуретики. Развитие веноокклюзионной болезни профилактруется введением дефибротида.

Развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в случае трансплантации от совместимого родственного донора составляет 15 %, совместимого неродственного донора – 38 % [22].

Целью настоящего исследования явился анализ опыта отделения трансплантации костного мозга (ТКМ) РДКБ в целях рассмотрения вопроса формирования протокола алло-ТГСК для пациентов с ГО.

Таблица 2. Классификация, генетика и клинические проявления остеопетроза [8]

Тип остеопетроза	Возраст начала заболевания	Тип наследования	Ген	Задержка роста	Типокальциемия	Гематологическая недостаточность	Атрофия зрительного нерва	Симптомы ЦНС	Морфология костного мозга	Показания к ТТСК		
Младенческий аутосомно-рецессивный остеопетроз	< 1 года	Аутосомно-рецессивный	<i>TCIRG1</i>	+ /++++	+++	+++	+ /++++	+ /+++ гидроцефалия	Нормальное или повышенное количество остеокластов	Да		
			<i>CLCN7</i>	+ /++++	+++	+ /++++	+ /++++	+ /+++ гидроцефалия, нейродегенерация		Да, при отсутствии нейродегенерации		
			<i>OSTM1</i>	+ /++++	++	+ /++++	+ /++++	+ /+++ нейродегенерация		Нет		
Остеопетроз с промежуточным течением	1–10 лет	Аутосомно-рецессивный или доминантный	<i>SNX10</i>	?	++	+ /++++	+ /++++	0 /+ гидроцефалия	Мелкие остеокласты в большом количестве	Да		
			<i>KINDLIN-3</i>	+	0	+ кровотоочность	0	0		Крупные остеокласты в большом количестве	Да	
			<i>RANK</i>	++	+	+	+ /+++	0			Мало или отсутствие остеокластов	Да
Остеопетроз взрослых	10–40 лет	Аутосомно-доминантный	<i>CAII</i>	+	+	0 /+	0 /+++	0 /+++	Некоторые случаи мутаций в <i>C1CN7</i> (доминантные или рецессивные), <i>TCIRG1</i> , <i>SNX10</i> , <i>RANK</i> и <i>RANKL</i>	Экспериментально применяется при отсутствии нейродегенерации		
											0	редко

Table 2. The classification, genetics and clinical manifestations of osteopetrosis [8]

Type of osteopetrosis	The age of onset of the disease	Type of inheritance	Gene	Growth retardation	Hypocalcemia	Hematological failure	Optic nerve atrophy	CNS symptoms	Bone marrow morphology	Indications for HSCT
Autosomal recessive; malignant infantile type	< 1 year	Autosomal recessive	<i>TCIRG1</i>	+ / + + + +	+ + + +	+ + + +	+ / + + + +	+ / + + + hydrocephalus	Нормальное или повышенное количество остеокластов	Yes
			<i>CLCN7</i>	+ / + + + +	+ + + +	+ / + + + +	+ / + + + +	+ / + + + hydrocephalus, neurodegeneration	Yes, in the absence of neurodegeneration	
			<i>OSTM1</i>	+ / + + + +	+ +	+ / + + + +	+ / + + + +	+ + + + neurodegeneration	No	
Osteopetrosis: intermediate type	1–10 years	Autosomal recessive or dominant	<i>SNX10</i>	?	+ +	+ / + + + +	+ / + + + +	0 / + hydrocephalus	Мелкие остеокласты в большом количестве	Yes
			<i>KINDLIN-3</i>	+	0	+ bleeding	0	0	Крупные остеокласты в большом количестве	Yes
			<i>RANK</i>	+ +	+	+	+ / + + + +	0	Мало или отсутствие остеокластов	Yes
Osteopetrosis: adult type	10–40 years	Autosomal dominant	Some cases of mutations in <i>CLCN7</i> (dominant or recessive), <i>TCIRG1</i> , <i>SNX10</i> , <i>RANK</i> and <i>RANKL</i>			0	+ / + + + +	0 / + + + +	Experimentally used in the absence of neurodegeneration	No
			<i>CAH1</i>	+	+					
			<i>CLCN7</i>	0	0	0 / +	rare	0		

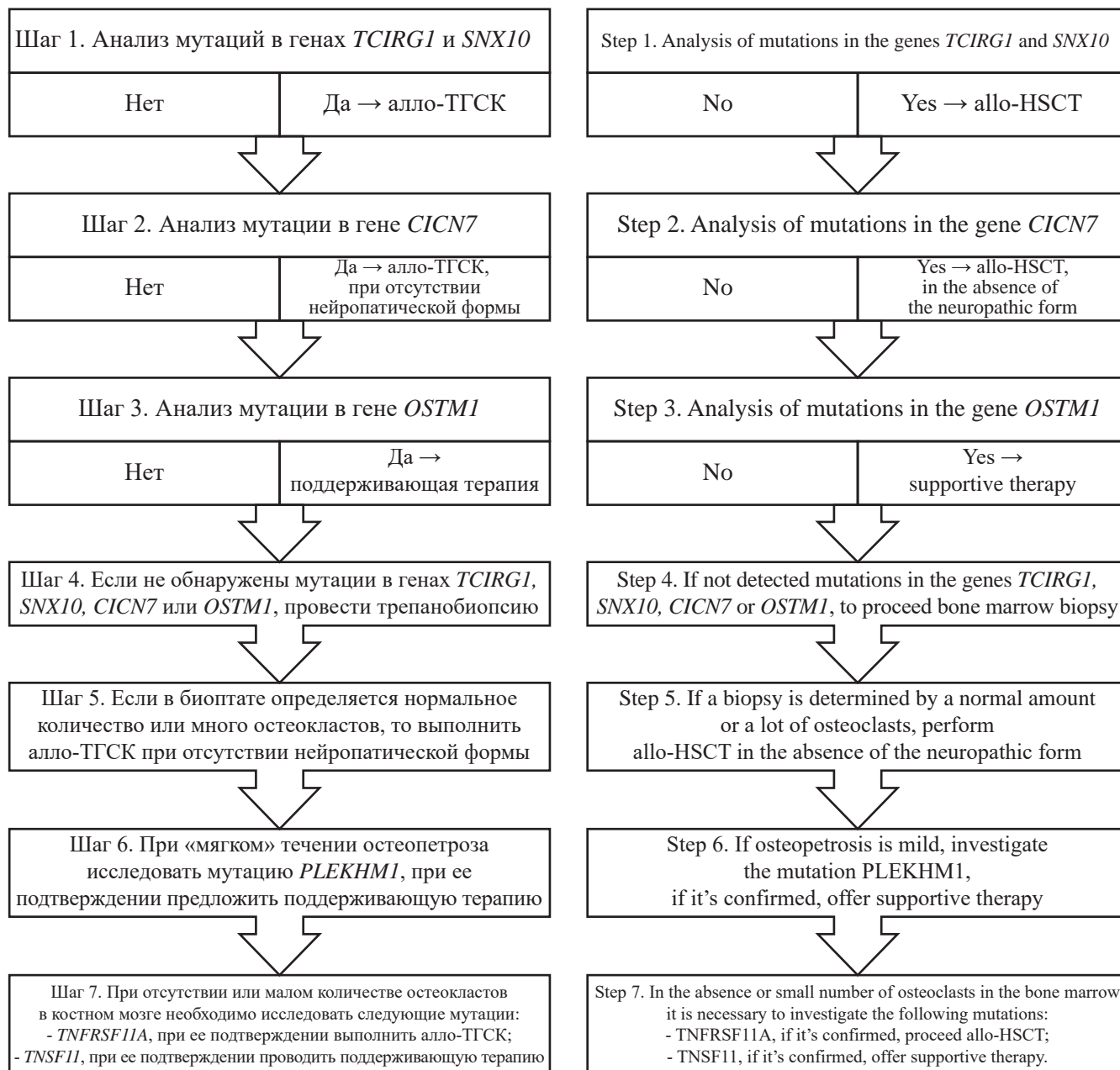


Рис. 2. Алгоритм молекулярной диагностики аутосомно-рецессивного варианта ГО [6]  
Fig. 2. Algorithm of molecular diagnostics of autosomal recessive variant of generalized osteopetrosis [6]

### Материалы и методы

В отделении ТКМ РДКБ с 2010 по 2017 г. были выполнены алло-ТГСК 6 пациентам с аутосомно-рецессивной формой ГО. Медиана возраста больных составила 5,5 года (1–11 лет). У всех пациентов на момент постановки диагноза отмечались гематологические, костные и неврологические проявления основного заболевания. Нейродегенеративная форма с грубой задержкой психомоторного развития диагностирована у одного 2-летнего ребенка с генотипом *TCIRG1*. В неврологическом статусе у этого пациента

отмечалась двусторонняя атрофия зрительных нервов, сужение большого затылочного отверстия, грубая задержка психомоторного развития, при этом размеры черепа не были увеличены. У остальных 5 больных психомоторное развитие было практически в норме, череп был ассиметричной гидроцефальной формы, отмечались экзофтальм и низкорослость, частичная или полная атрофия зрительного нерва с одной или двух сторон. При генетическом исследовании у 2 пациентов была определена мутация в гене *TCIRG1*. У 1 больного мутации в генах *TCIRG1*, *CLCN1*,



*PLEKHM1* обнаружены не были. У всех пациентов отмечались гематологические проявления заболевания в виде анемии, тромбоцитопении, омоложения лейкоцитарной формулы, фиксировались очаги экстрамедуллярного кроветворения и гиперспленизм.

Четырем пациентам была выполнена алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного донора, 1 больному проведена трансплантация периферических стволовых клеток от полностью совместимого родственного донора и 1–2 образца неродственной пуповинной крови совместимостью 8/10 и 9/10 по HLA-системе. Использовался миелоаблативный режим кондиционирования: тресульфат – 42 г/м<sup>2</sup>, флударабин – 150 мг/м<sup>2</sup>, мелфалан – 140 мг/м<sup>2</sup> (у 4 пациентов) и тиотепа – 10 мг/кг (у 1 больного). При неродственных алло-ТГСК в кондиционирование с иммуносупрессивной целью вводился АТГ. Доза CD34<sup>+</sup>-клеток составила от 1,1 × 10<sup>6</sup>/кг (реципиент пуповинной крови) до 9,5 × 10<sup>6</sup>/кг (медиана – 6,4 × 10<sup>6</sup>/кг). Профилактика РТПХ проводилась с использованием ритуксимаба, метотрексата, такролимуса/циклоспорина А.

#### Результаты

Осложнения раннего посттрансплантационного периода: мукозит до II степени тяжести, энтероколит до III степени тяжести, грамотрицательный сепсис у 2 пациентов. РТПХ, кожная форма I степени, отмечалась у 1 больного, трансплантированного от неродственного донора коротким эпизодом в момент восстановления лейкопоза. Восстановление донорского лейкопоза было зафиксировано у 5 из 6 пациентов в период с +13-го по +22-й дни (медиана – день +17). У реципиента пуповинной крови восстановление донорского лейкопоза зафиксировано не было, восстановился собственный гемопоэз.

У 4 из 5 пациентов на +30-й день от алло-ТГСК отмечался полный донорский химеризм. При этом

у больного с РТПХ отмечался смешанный химеризм, который прогрессировал к 90-му дню, что потребовало введения курса флударабина 90 мг/м<sup>2</sup>, дополненного 3 трансфузиями донорских лимфоцитов (максимальная доза – 6,5 × 10<sup>6</sup>/кг). На фоне проводимой терапии зафиксировано полное восстановление донорского химеризма.

У всех 5 пациентов отмечалась гипофункция трансплантата до 5 мес от алло-ТГСК, потребовавшая дополнительных трансфузий компонентов крови. У всех больных через 2–5 мес после трансплантации отмечался недлительный период гиперкальциемии, купированный введением бисфосфонатов (1–2 введения) и инфузионной терапией.

Среди пациентов зафиксирован 1 летальный исход у ребенка с грубой задержкой психомоторного развития, который случился на ранних сроках от алло-ТГСК на фоне нарастания гипертензионно-гидроцефального синдрома, сопровождающегося отеком и набуханием головного мозга с вклиниванием его в большое затылочное отверстие. Этому пациенту проводилось вентрикулярное шунтирование в целях снижения внутричерепного давления.

Таким образом, успешно завершены 4 алло-ТГСК, длительность посттрансплантационного наблюдения составляет от 5 до 42 мес (медиана – 26 мес). Трансфузионная зависимость по эритроцитарному росту у данных пациентов сохранялась до 5 мес, что было связано с малым плацдармом костномозгового кроветворения, гиперспленизмом и сменой группы крови. В течение полугода очаги внекостномозгового гемопоэза редуцировались, как и явления гиперспленизма. После трансплантации у всех успешно трансплантированных пациентов отмечен быстрый рост осевого скелета, один из больных вырос на 14 см в течение полутора лет (рис. 3), у всех пациентов уменьшилась выраженность деформации черепа на фоне отсутствия компрессии черепных нервов.



Рис. 3. Динамика роста пациента: а – до алло-ТГСК; б – на момент алло-ТГСК; в – через 1,5 года после алло-ТГСК. Рост составил 117 см (нижняя граница роста для данного возраста – 121 см)

Fig. 3. Patient dynamics: а – before allo-TGSC; б – at the moment of allo-TGSC; в – 1.5 years after allo-TGSC. The growth was 117 cm (the lower limit of growth for a given age is 121 cm)

### Обсуждение

Между многообразием и индивидуальностью описанных форм ГО в плане выбора тактики лечения необходимо оценивать 2 основные характеристики: степень выраженности поражения костной системы и неврологический дефицит. Градация степени поражения костной системы в полной мере соотносится с вариантом заболевания от легких субклинических доминантных вариантов до тяжелых аутосомно-рецессивных форм с вовлечением в патологический процесс кроветворной, иммунной систем. Целью оценки неврологического дефицита является его необратимость, инертность для доступных методов терапии. После оценки этих 2 параметров можно сделать вывод о возможности и необходимости проведения алло-ТГСК у пациента с ГО. При тяжелой форме ГО на основании проведенного клинического и морфологического обследования и отсутствии грубой неврологической симптоматики необходимо проводить поиск донора параллельно с генетическим подтверждением данной патологии. По данным литературы, вероятность отсутствия специфических генетических маркеров достигает 30 % [8]. Как терапевтический метод алло-ТГСК доказала свою эффективность при часто встречаемых формах ГО и является единственным эффективным методом лечения у таких пациентов. При редких вариантах заболевания эффективность процедуры неизвестна, но рассматривается как единственная терапевтическая опция.

Среди сложных вопросов применения алло-ТГСК является выбор эффективного режима кондиционирования. Обсуждается применение как миелоаблативного [8], так и немиелоаблативного режимов кондиционирования [23]. У части пациентов бусульфан заменен на тресульфан, что является менее токсичным и обеспечивает рост осевого скелета после трансплантации. Это подтверждается и нашими данными — у успешно трансплантированных больных отмечается значительный рост уже в течение первого года после трансплантации. Иммуносупрессивная терапия при трансплантации от родственного донора не используется [8, 23]. В проанализированной нами группе пациентов токсичность алло-ТГСК и уровень РТПХ были невысокими, что может быть связано с низкой токсичностью кондиционирования. Это соответствует и данным литературы [19, 22].

Пациентам с нейродегенеративной формой заболевания проведение алло-ТГСК не показано в связи с прогрессией неврологических нарушений и риском отека мозга в раннем посттрансплантационном периоде, что подтверждено и в нашем исследовании.

Особенностью течения посттрансплантационного периода является длительная трансфузионная зависимость в связи с медленным формированием костномозгового плацдарма для донорского кроветворения.

Результатом алло-ТГСК является полное восстановление кроветворной функции и частичная компенсация костных дефектов.

Наше исследование показало, что чем раньше пациентам с ГО была выполнена алло-ТГСК, тем лучше ее результаты. В связи с этим нами были выделены проблемы диагностики и лечения пациентов с ГО в России. Это высокий процент заболевших детей в Чувашской Республике и поздняя диагностика, что приводит к развитию тяжелой инвалидизации и зачастую невозможности своевременно провести алло-ТГСК. Возможным методом ранней диагностики может стать выполнение массового ультразвукового скрининга по рекомендуемой методике при сроке гестации 21–22 нед у всех беременных женщин, в первую очередь чувашской национальности и состоящих в браке с лицами чувашской национальности. В дополнение к медицинским аспектам, связанным с необходимостью оказания лечебной помощи и организации диспансерного наблюдения за больными, их ранняя инвалидизация создает для общества и существенную социально-экономическую проблему. Таким образом, раннее выявление ГО поможет улучшить качество жизни и результаты лечения пациентов с помощью алло-ТГСК. В целях предупреждения инвалидизации больных трансплантацию необходимо проводить до развития серьезных психоневрологических нарушений.

### Заключение

Своевременная алло-ТГСК у пациентов с ГО является эффективным методом терапии, в результате которого происходит восстановление гемопоэза и коррекция нарушенной функции остеокластов, а следовательно, и позитивные изменения скелета. На основании проведенного исследования показано, что алло-ТГСК переносима больными с аутосомно-рецессивным вариантом ГО и имеет хорошую терапевтическую эффективность. Ранняя диагностика и начало лечения способствуют более благоприятному исходу. Пациентам с нейродегенеративной формой и тяжелым неврологическим дефицитом процедура не показана в связи с прогрессированием неврологических осложнений в посттрансплантационном периоде.

### Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*The authors declare no conflict of interest.*

### Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

*The study was performed without external funding.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Villa A., Guerrini M.M., Cassani B., Pangrazio A., Sobacchi C. Infantile malignant, autosomal recessive osteopetrosis: the rich and the poor. *Calcif Tissue Int* 2009;84(1):1–12. doi: 10.1007/s00223-008-9196-4.
2. Steward C.G. Hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis. *Pediatr Clin North Am* 2010;57(1):171–80. doi: 10.1016/j.pcl.2009.11.006.
3. Teti A., Econs M.J. Osteopetroses, emphasizing potential approaches to treatment. *Bone* 2017;102:50–59. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.002.
4. Coccia P.F., Krivit W., Cervenka J. et al. Successful bone-marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *N Engl J Med* 1980;302(13):701–8. doi: 10.1056/NEJM198003273021301.
5. Gerritsen E.J., Vossen J.M., Fasth A. et al. Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. A report from the Working Party on Inborn Errors of the European Bone Marrow Transplantation Group. *J Pediatr* 1994;125(6 Pt 1):896–902. PMID: 7996361.
6. Sobacchi C., Schulz A., Coxon F.P., Villa A., Helfrich M.H. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(9):522–36. doi: 10.1038/nrendo.2013.137.
7. Bliznetz E.A., Tverskaya S.M., Zinchenko R.A. et al. Genetic analysis of autosomal recessive osteopetrosis in Chuvashiya: the unique splice site mutation in *TCIRG1* gene spread by the founder effect. *Eur J Hum Genet* 2009;17(5):664–72. doi: 10.1038/ejhg.2008.234.
8. Schulz A. Osteopetrosis – Consensus Guidelines of the ESID and the EBMT Working Party Inborn Errors [online], 2011: <https://esid.org/layout/set/print/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Resources/UP-DATE-on-the-study-Genotype-phenotype-correlation-and-resulting-treatment-decisions-in-Osteopetrosis>.
9. Askmyr M.K., Fasth A., Richter J. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *Br J Haematol* 2008;140(6):597–609. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.06983.x.
10. Stark Z., Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:5. doi: 10.1186/1750-1172-4-5.
11. Balemans W., Van Wesenbeeck L., Van Hul W. A clinical and molecular overview of the human osteopetroses. *Calcif Tissue Int* 2005;77(5):263–74. doi: 10.1007/s00223-005-0027-6.
12. Van Wesenbeeck L., Van Hul W. Lessons from osteopetrotic mutations in animals: impact on our current understanding of osteoclast biology. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2005;15(2):133–62. PMID: 16022633.
13. Rodan G.A., Martin T.J. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science* 2000;289(5484):1508–14. PMID: 10968781.
14. Blin-Wakkach C., Bernard F., Carle G.F. [Osteopetrosis, from mouse to man]. [Article in French]. *Med Sci (Paris)* 2004;20(1):61–7. doi: 10.1051/medsci/200420161.
15. Kasper D., Planells-Cases R., Fuhrmann J.C. et al. Loss of the chloride channel *ClC-7* leads to lysosomal storage disease and neurodegeneration. *EMBO J* 2005;24(5):1079–91. doi: 10.1038/sj.emboj.7600576.
16. Scott W.W., Weprin B.E., Swift D.M. A unifying theory for the multifactorial origin of cerebellar tonsillar herniation and hydrocephalus in osteopetrosis. *J Neurosurg Pediatr* 2014;14(6):665–73. doi: 10.3171/2014.8.PEDS14190.
17. Stella I., Vinchon M., Guerreschi P., De Berranger E., Bouacha I. Case update on cranial osteopetrosis: which is the role of the neurosurgeon? *Childs Nerv Syst* 2017;33(12):2181–6. doi: 10.1007/s00381-017-3553-4.
18. Moshous D., Touzot F., Castelle M. et al. Excellent donor engraftment after T-cell replete haploidentical bone marrow transplantation in Malignant Infantile Osteopetrosis—a preliminary single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:261.
19. Chiesa R., Ruggeri A., Paviglianiti A. et al.; Eurocord, Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Outcomes after Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for Children with Osteopetrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(11):1997–2002. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.07.015.
20. Natsheh J., Drozdinsky G., Simanovsky N. et al. Improved Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Infantile Malignant Osteopetrosis Using Fludarabine-Based Conditioning. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(3):535–40. doi: 10.1002/pbc.25801.
21. Driessen G.J., Gerritsen E.J., Fischer A. et al. Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(7):657–63. doi: 10.1038/sj.bmt.1704194.
22. Orchard P.J., Fasth A.L., Le Rademacher J. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood* 2015;126(2):270–6. doi: 10.1182/blood-2015-01-62554119.
23. Schulz A.S., Fremont M.-L., Furlan I. et al. Improved Outcome of HSCT in Infantile Osteopetrosis – the Paris and Ulm experience. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(S1):S43; abstr. O073.

Статья поступила в редакцию: 15.12.2017. Принята в печать: 20.01.2018.  
Article was received by the editorial staff: 15.12.2017. Accepted for publication: 20.01.2018.